

**Pharmaceutical compositions for the treatment of macular degeneration for preventing or improving exudative and non-exudative macular degeneration****Publication number:** TW426520 (B)**Publication date:** 2001-03-21**Inventor(s):** REPINE KAREN M [US]; REPINE JOHN E [US] +**Applicant(s):** REPINE KAREN M [US]; REPINE JOHN E [US] +**Classification:**

- International: A61K9/08; A61K9/08; A61K9/127; A61K31/07; A61K31/195; A61K31/198; A61K31/355; A61K31/36; A61K31/375; A61K31/425; A61K31/426; A61K38/21; A61K45/00; A61N5/00; A61N5/06; A61P27/02; A61P43/00; A61K9/08; A61H39/00; A61K9/127; A61K31/045; A61K31/185; A61K31/352; A61K31/357; A61K31/375; A61K31/425; A61K31/426; A61K38/21; A61K45/00; A61N5/00; A61N5/06; A61P27/00; A61P43/00; (IPC1-7): A61K37/02

- European: A61K31/195; A61K31/198; A61K31/36; A61K31/375; A61K31/425; A61K31/426; A61K38/21A

**Application number:** TW19960104017 19960406**Priority number(s):** US19950418645 19950406**Also published as:** WO9631212 (A1) ZA9602692 (A) US5596011 (A) MX9707569 (A) JP11503152 (T)

more &gt;&gt;

**Abstract of TW 426520 (B)**

Macular degeneration is an age-related eye disease for which there is no known treatment to date that has been shown to be effective at treating or preventing the onset or progression of the disease. Current treatment of non-exudative (dry form) macular degeneration is limited to early diagnosis and careful followup, while symptomatic treatment of exudative (wet form) macular degeneration includes laser photocoagulation therapy, surgery, low dose radiation (teletherapy), and anti-oxidant or anti-inflammatory therapies. The present invention relates to a new method for treating or preventing the onset or progression of macular degeneration, comprising periodic administration of a glutathione (GSH) enhancing agent alone or in conjunction with at least one of an anti-oxidant or an anti-inflammatory therapy, and possibly in addition to one or more of the symptomatic treatments mentioned above.

Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

公告本

|      |           |
|------|-----------|
| 申請日期 | 85.4.6    |
| 案號   | 85104017  |
| 類別   | A61K39/62 |

A4  
C4

87\*9.21

(以上各欄由本局填註)

426520

發明  
專利說明書

|        |  |   |
|--------|--|---|
| 一、發明名稱 |  | 中 文<br>治療黃斑變性以及防止或改善分泌性及非分泌性黃斑變性的藥學組成物  |
|        |  | 英 文<br>Pharmaceutical compositions for the treatment of macular degeneration for preventing or improving exudative and non-exudative macular degeneration |
| 二、發明人  |  | 姓 名<br>(1) 卡倫 M. 茲潘<br>(2) 約翰 E. 茲潘<br>國 藉<br>美 國<br>住、居所<br>(1) (2) 美國科羅拉多州英格爾晤市櫻桃山坡農場道 2275 號   |
| 三、申請人  |  | 姓 名<br>(名稱)<br>(1) 卡倫 M. 茲潘<br>(2) 約翰 E. 茲潘<br>國 藉<br>美 國<br>住、居所<br>(事務所)<br>(1) (2) 美國科羅拉多州英格爾晤市櫻桃山坡農場道 2275 號<br>代表人<br>姓 名                            |

|                       |    |
|-----------------------|----|
| 承辦人代碼：                | A6 |
| 由<br>本<br>局<br>填<br>寫 | B6 |
| 大<br>類：               |    |
| I P C 分類：             |    |

本案已向：

美 國(地區) 申請專利，申請日期： 1995.04.06 案號： 08/418,645  有  無主張優先權

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝  
訂  
線

有關微生物已寄存於： ， 寄存日期： ， 寄存號碼：

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 治療黃斑變性以及防止或改善分泌性及非  
分泌性黃斑變性的藥學組成物 )

黃斑變性是一種與年齡有關的疾病，至今仍無有效的治療方法來治療或防止該疾病的起始或進展，目前對非分泌性(乾式)黃斑變性的治療法局限於早期的診斷與謹慎的追蹤，而分泌性(濕式)黃斑變性的病癥治療包括鐳射光凝聚療法，手術，低劑量輻射(遠達射線療法)，及抗氧化劑或抗發炎療法。本發明是關於一種可用於治療或防止黃斑變性的起始或進展之新方法，其包含週期性的投藥以穀胱甘肽(GSH)增進劑本身或與至少一種抗氧化劑組合或與一種抗發炎療法結合，且可能另加以一或多種的上述病癥療法。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

英文發明摘要 (發明之名稱： Pharmaceutical compositions for the treatment of macular degeneration for preventing or improving exudative and non-exudative macular degeneration )

Macular degeneration is an age-related eye disease for which there is no known treatment to date that has been shown to be effective at treating or preventing the onset or progression of the disease. Current treatment of non-exudative (dry form) macular degeneration is limited to early diagnosis and careful followup, while symptomatic treatment of exudative (wet form) macular degeneration includes laser photocoagulation therapy, surgery, low dose radiation (teletherapy), and anti-oxidant or anti-inflammatory therapies. The present invention relates to a new method for treating or preventing the onset or progression of macular degeneration, comprising periodic administration of a glutathione (GSH) enhancing agent alone or in conjunction with at least one of an anti-oxidant or an anti-inflammatory therapy, and possibly in addition to one or more of the symptomatic treatments mentioned above.

## 五、發明說明 (1)

### 發明背景

#### 1. 發明領域

本發明是關於一種新的治療或免除黃斑變性之起始或進展的方法。更特別的是，本發明是關於一種新的治療方法其包含有週期性的投藥以一定劑量的穀胱甘肽增強劑本身或合併以其他的治療法(諸如抗氧化劑或抗發炎療法或是一般熟知的病癥治療法)。

#### 2. 相關發明之描述

黃斑變性是一種與年齡有關的眼疾，至今仍無有效的治療方法可以治療或消除該疾病之起始或進展。黃斑變性可導致老年人失明，特別是年齡大於65歲的老人。

黃斑變性為單純的失調症，其通常可區分為二種型式，即非分泌性(乾式)或分泌性(濕式)二種。雖然此二種型式是二種不同的型式但也可反應出其不同的病理過程。例如有一文獻提供黃斑變性之基本背景，瞭解，檢定並說明治療之限制等，該文獻即為Ko, P. and Wong, S., Understanding Macular Degeneration, Hospital Medicine 47-55 (September 1994)。

分泌性(濕式)與非分泌性(乾式)的黃斑變性均會形成晶簇體，晶簇體之特性為不規則，分離的，圓形黃白色之沈澱物，其會累積在視網膜(眼睛之後方)介於視網膜色素上皮層(RPE)之基底膜與布魯點氏膜之間。晶簇體的存在通常反應視網膜色素上皮層功能之不正常，晶簇體沈澱物可進一步區分為硬晶簇體與軟晶簇體，硬或無節狀的晶簇

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂

線

## 五、發明說明 (2)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

體是衍生於累積在布魯克氏膜之視網膜色素上皮層之碎片而來。軟晶簇體通常較硬晶簇體為大且較軟，並有不明確的邊緣。軟晶簇體與視網膜色素上皮層稍有距離，且可能是衍生於視網膜色素上皮層功能障礙擴散而來。軟晶簇體亦可能由晶簇體的擴散或融合衍生而來，其亦可進一步由布魯克氏膜之內部較厚的部分衍生而來。石灰化的晶簇體具有光滑的外表，可能是為節狀或擴散的晶簇體石灰化後所形成。

非分泌性(乾式)的黃斑變性與外視網膜，視網膜色素上皮層，布魯克氏膜及城毛毛細管之萎縮與變性有關。非分泌性的黃斑變性所造成的结果是晶簇體之形成，色素體改變與萎縮，視網膜色素上皮層之功能障礙，特別是會導致光感受器的喪失，其屬於代謝性的依賴視網膜色素上皮層。

分泌性(濕式)的黃斑變性可藉由視網膜色素上皮層或神經感層之血漿或出血性分離而瞭解其特性，病患可能會發展為脈絡膜的新血管化，其已被證明有液體累積，出血或／及脂肪分泌之現象。

上述之缺陷之要是由於變形所導致，其在臨牀上可藉由安斯樂(Amsler)方格測試而得知，安斯樂方格是由一些小的方格所組成，當脈絡膜的新血管化被認為有液體累積，出血及／或脂肪分泌時則會造成視力扭曲，組成方格的線亦會變得模糊或／及呈現波狀。

脈絡膜新血管化之發生是血管自脈絡膜延伸，經布魯

### 五、發明說明 (3)

克氏膜而進入次視網膜色素上皮層或次視網膜間隙。此將導致嚴重的視力喪失，但視網膜色素上皮層或神經敏感視網膜仍然分離，具有色素上皮層剝離的病患可能發展為脈絡膜的新血管化膜，即使沒有脈絡膜的新血管化膜存在，仍有40%色素上皮層細胞剝離的病患會進一步喪失其視力，該病患藉由安斯樂方格測試結果有變形之現象。

分泌性黃斑變性進一步所導致之結果包括視網膜色素上皮層之撕裂且常形成圓形的疤痕並導致光接受器之變性。

上述之黃斑變性(非分泌性與分泌性)通常會逐漸導致不可複原之中央視力的喪失，最後，視網膜將因長時期之水腫，潛在出血及剝離而遭到破壞。視網膜剝離後，可能會導致纖維變性，組織變形，直視及疤痕。

目前仍然沒有一種治療方法可以真正有效的治療或防治與年齡有關的黃斑變性之起始或進展。

有許多不同種類的病癥治療法，但其應用仍有限制且成功的例子較獨特，通常依病人的特殊狀況而定以治療分泌性(濕式)黃斑變性。

鐳射光凝療法對於黃斑變性的病人也許有其效用，但是由於脈絡膜的新血管化膜對鐳射療法有反應而使得該病的再現性極高，且鐳射療法亦可能造成視力的喪失。

低劑量輻射(遠遠射線療法)亦被認為是脈絡膜的新血管化回復之可能療法。

開刀切除新血管化膜是另一種可能的治療法，但其通

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
綫

## 五、發明說明 (4)

程特殊至今仍不被允許採用。

干擾素- $\alpha$ 是一種細胞介素，一般認為其具有能力抑制內皮細胞在試管內的移動與增殖，抑制在動物中白血球所誘導的雄核發育及幼童中的生活發育血管瘤等，干擾素- $\alpha$ 已經被認為是一種可能的藥物療法以抑制脈絡膜的新血管化膜之發育，因而減少視網膜中央凹的缺陷與視力的喪失，然而干擾素- $\alpha$ 之療法仍存在爭議，即使一般的報告均指出其成功，但干擾素- $\alpha$ 的治療效果仍因人而異且高劑量的干擾素常伴隨著各種副作用。

截至目前仍沒有有效的方法治療非分泌性(乾式)的黃斑變性，處理非分泌性的黃斑變性常受限於早期的診斷及追蹤病人是否發展為脈絡膜的新血管化，避免紫外線照射及服用一定劑量的抗氧化維他命(例如，維他命A,  $\beta$ -胡蘿蔔素，黃體素，玉米黃質，維他命C及維他命E)及鋅或許會有些許效果，但這些治療方法仍未被證實。此外，使用鋅會產生副作用包括心臟病，及導致缺銅的貧血症。

一種可以很有效的治療或防止使視力衰弱失調的起始或進展的方法是非常重要的，該有效的治療方法對於乾式黃斑變性的控制更為重要，因為該疾病使90%的病患感到苦惱，此外，根據估計在英國一百萬有視覺有障礙的人們中大部分都有黃斑變性的情形，而在美國已有超過一千萬個病例，另外的研究也指出，在美國有10% 65至74歲及30%超過75歲的人患有一種型式或二種型式的黃斑變性。

## 發明之摘要

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 (5)

本發明的目的之一是提供一種有效的方法以治療或防止分泌性或非分泌性黃斑變性的起始或進展，特別是乾式疾病，其較抗氧化劑維他命之方法有效。

本發明的另一個目的是提供一種方法其可有效的做為一種協同治療法，例如，可以結合其他治療法諸如抗氧化劑及／或抗發炎療法。

本發明進一步之目的是提供一種方法以增強目前採用之病癥治療黃斑變性法，其包括：機械式弱視協助(例如放大鏡或高效力眼鏡)，針灸療法，鐳射光凝聚療法及低劑量輻射(遠遠射線療法)。

本發明亦可用於治療或防止黃斑變性之後襄，該疾病是由於曝露於陽光下或曝露於陽光下所引起之相關環境所導致。

本發明的這些目的可藉由提供一種治療方法而達到，其乃增加人體細胞內穀胱甘肽(GSH)之含量。

本發明之依據是由於GSH在治療黃斑變性上有其重要性，其可藉由增加人體細胞內GSH之含量而能有效的治療黃斑變性甚至消除。因此本發明是提供一種治療黃斑變性的方法，其可藉由給予需要治療的人有效劑量的GSH增強藥劑而達到治療效果。最好，GSH增強藥劑為一種無毒水溶性的半胱胺酸衍生物，雖然其他這類的試劑均可採用，但以N-乙醯半胱胺酸最好。

不需局限於理論上的解釋即可得知N-乙醯半胱胺酸或半胱胺酸類似的衍生物均可在活體內由半胱胺酸衍生而來

(請先閱讀背面之注意事項再簽寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (6)

半胱胺酸對 GSH 之合成似乎非常重要。因此，藉由控制半胱胺酸之利用，例如當半胱胺酸合成受到限制時增加半胱胺酸的量或在需要 GSH 保護以對抗有毒化合物時增加半胱胺酸的量均可控制細胞內 GSH 的含量。

GSH 為一種三肽狀由三個 L-型式的胺基酸，穀胺酸，甘胺酸與半胱胺酸所組成，GSH 可在細胞內合成並廣泛存在於幾乎所有的哺乳類動物細胞，許多重要的生物性功能是由 GSH 所扮演，諸如保護肝臟以免受到酒精之危害，保護淋巴細胞免於輻射傷害及肺部免於氯氣毒害等。此外 GSH 對於減少抗癌療法之毒害及醋氨酚之過量使用有其助益，且增加 GSH 含量可減少因 HIV 感染所引起的免疫不適症。

最重要的是 GSH 可以維持硫氢基群含量而保護細胞抵抗毒性化合物，特別是含氧自由基。由於 GSH 在細胞內含量可因氧自由基含量之增加而耗盡，因此氧化逆境是需要增加細胞內 GSH 含量之處理的又一種指標，因為氧化逆境可能發生在患有黃斑變性的病患身上，故增加體內 GSH 之含量對於黃斑變性之治療應有助益。

在其他實例中，儘管有各種不同的解釋，但本發明即是藉由增加 GSH 含量而提供一種有效的黃斑變性治療法。

### 圖之詳細描述

第 1 圖表示測定的右眼 (OD) 晶狀體隨本發明之 N-乙醯半胱胺酸 (NAC) 治療的時間及長短所呈現之變化；

第 2 圖表示測定的左眼 (OS) 晶狀體隨本發明之 NAC 治療的時間及長短所呈現之變化；及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (7)

第3圖表示左眼(OSS)隨本發明之NAC治療的時間及長短所呈現之安斯樂方格測定之變形變化情形。

較佳實例的詳細描述

根據本發明之治療方法可以有各種不同的方式，但其目的均是增加病患體內GSH之含量以忍受不同階段及型式的黃斑變性。

在一個較佳的實例中，細胞內GSH含量的提高可藉由週期性的供給病患一定劑量的半胱胺酸衍生物，最好是N-乙醯半胱胺酸或其相當量的化合物。NAC是一種熟知的粘液狀藥劑，其為自然存在的胺基酸L-半胱胺酸之N-乙醯衍生物( $\text{HS}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COOH}-\text{NH}-\text{COCH}_3$ )NAC可藉由各種方便的方式給藥例如，口服，肌肉內，血管內或藉由噴霧，其劑量範圍每天為100至5600毫克，NAC較半胱胺酸易溶於水且較半胱胺酸不易氧化，因此採用NAC或相當量的半胱胺酸衍生物較採用半胱胺酸本身為優，但是一般相信只要給予半胱胺酸即可增加GSH的含量因而治療或防止組織遭受如黃斑變性之傷害。

如同前述，至今仍未完全明瞭為何半胱胺酸及其衍生物具有治療之功能，但是很明顯的N-乙醯半胱胺酸(NAC)所提供之可能的保護機制包括：直接裂解(不活化)氧化劑(諸如， $\text{H}_2\text{O}_2$ ， $\text{HClO}$ 或 $\cdot\text{OH}$ )；抑制NF- $\kappa\text{B}$ 細胞核因子之活化作用，該因子可連接病毒感染及氧化反應之活化作用；減少氧化劑所誘導的脂過氧化作用及氧化劑所導的抗蛋白酶的不活化作用；及增加血液流動。因而可與氧化氮化

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 8 )

用。

在本發明中，NAC是特別需要的化合物，目前在臨牀上已經用於治療病患的慢性支氣管炎，醯胺酚過量症及芥氣排除，NAC亦被試著用於治療ARDS，AIDS，ALS，及其他病症。NAC已被安全使用有數年之久，例如600毫克之口服劑量可治療長期忍受慢性支氣管炎及肺氣腫的病患。

經放射性標定的NAC可在給藥1小時後很快的被人體所吸收並分佈廣泛。而NAC之平均半衰期為1.35小時，且約有22%的劑量在24小時後隨尿液排出。NAC似乎可以與蛋白質結合而進行一些代謝反應，經NAC治療後所產生的不良效應很少，但可能會有噁心，嘔吐，胃灼熱，消化不良等現象，及極少數的荨麻疹。但是這些可能的副作用可以在治療時逐漸減輕。

NAC對於治療黃斑變性亦有效果，因為其可藉由增加穀胱甘肽氧化還原循環活性而增加抗氧化劑的防禦機制，特別是NAC可使半胱氨酸滲透至細胞內，增加細胞內半胱氨酸之含量而增加細胞內穀胱甘肽之合成，其可促進穀胱甘肽的氧化還原循環活性( $GSH \rightarrow GSSG$ )。增加穀胱甘肽氧化還原循環活性之效應可以連續的解毒過氧化氫( $H_2O_2$ )及相關的過氧化氫化合物(例如，過氯酸，氫過氧化物)。過氯酸及過氧化氫衍生物可對主要細胞分子(例如，脂質，DNA及蛋白質)直接產生毒害且可加速發炎，藉由增加細胞內GSH的含量，NAC治療可以減少細胞內過氧化氫及相關過氧化氫物之毒害程度，其通常與眼睛組織之傷害有關，特別是

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

練

## 五、發明說明 ( 9 )

黃斑變性。

另一方面，細胞內 GSH 含量隨年齡而減少，GSH 減少之結果可能會增加氧化逆境而導致眼睛組織傷害，在申請專利之治療方法中，NAC 可以很有效的避免或回復一般年長病患的眼睛功能先調的病症，其通常是發展為黃斑變性。

NAC 之給藥範圍每天約 400~600 毫克，最好是約 250 毫克例如可藉由口服，每天 2 次，但是其服用之劑量，次數及型式依其他因子之不同而異。

本發明另一個改變是藉由週期性的給予病患一定劑量的 L-2-氧化四氫噻唑-4-羧酸鹽 (OTC) 而增加細胞內 GSH 之含量。OTC 或原半胱胺酸一般均熟知能有效的運送到細胞內，其藉由 5-羥脯胺的酶轉換成 L-半胱胺酸。藉由如上述與 NAC 相似的機制，OTC 可以直接增加 GSH 之含量，因此可藉由增強半胱胺酸氧化還原循環活性而增加對氧化劑之防禦機制。OTC 已經可在小白鼠及大老鼠的腦部很有效的運送，此可在供給小白鼠及大老鼠 OTC 後，腦部中半胱胺酸含量之增加而得到證明，OTC 之使用劑量與給藥方式一般與上述之 NAC 相同。

本發明的另一項改變是藉由週期性給予病患一定劑量的  $\beta$ -羧基丙基甘胺酸 (MPG) 而增加細胞內 GSH 之含量。MPG 可藉由減少活體內及活體外 (例如，在缺血性再灌流後，MPG 可以減少心肌壞損之大小) 的氧化傷害而增加 GSH 之含量。

自由基的分解亦被認為是 MPG 的一種保護機制，當以活體外放射線標定測試時，MPG 可以大約  $10^5 \text{ N}^{-1} \text{ S}^{-1}$  之速率

( 請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁 )

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 10 )

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
綫

常數後 OH( 氢氧基 ) 分解，試驗中於對照組動物前處理 MPG 亦顯示可以增加自由態硫氨基 ( GSH ) 含量，並可在動物給予缺血性再灌流後仍可維持自由態硫氨基含量，雖然 MPG 之功能機制仍不明瞭，但亦有多種可能的解釋，例如細胞組織中 GSH 含量的增加或維持可藉由 MPG 誘導半胱胺酸合成或 / 及 MPG- 誘導蛋白質結合的 GSH 而達到。另一種不同的可能性是 GSH 是由 MPG 所釋出，更進一步的可能性是 MPG 可能扮演一種硫氨基的輻射保護劑。不論是何種案例，MPG 均為 GSH 的增加藥劑並且對當前之目的有其助益。

MPG 的用量與給藥方式如同 NAC 與 OTC 有各種不同變化。

本發明獨特的一面是可單獨使用 NAC、OTC 或 MPG，或一或二種之組合，或與一或多種抗氧化劑，抗發炎劑，或目前病癥療法結合採用，此乃因直接給予 GSH 或半胱胺酸並不合乎效益。明顯的理由之一是不論是來乙醯化的半胱胺酸或 GSH 本身均無法滲入細胞中，此外，半胱胺酸如果在細胞外氧化可能會造成毒害。同樣的，其他的抗氧化劑，諸如抗氧化劑維生素，例如維生素 A，黃體素，玉米黃質，維生素 E， $\beta$ - 胡蘿蔔素或維生素 C 均無效果，因為無法輕易的滲入細胞中。

黃斑變性亦可能發生在部局的區域，其通常在例行的檢查中被忽略，直到嚴重且常造成永久性的眼睛傷害時才被發現，本申請專利之治療方法之優點之一是可以採用無毒害的治療法，例如 NAC、OTC 或 MPG 而克服此問題，其可

## 五、發明說明 ( 11 )

避免早期無法診斷的各種形式的黃斑變性，本申請專利之治療法進一步的優點是 GSH增強藥劑，主要是 NAC，OTC或 MPG 可藉由不同傳遞系統而局部給藥，包括眼藥水，脂肪質體或直接的玻璃體注射液。

廣義而言，本發明是利用任何可以增加細胞內 GSH含量之藥劑以治療或防止黃斑變性的起始或進展，最好是使用 NAC，OTC或 MPG但其他 GSH之增強藥劑亦可採用。

本發明進一步藉由下列非限制性的實例加以說明：

### 實例

一位 78 歲的白種男性第一天做檢查，當時病患之最佳正確視力是右眼 20/20-2 且左眼 20/50-1，病患抱怨視力減退包括對顏色的辨識能力下降。病患的左眼有變形現象，其包含的區域在標準安斯樂方格中涵蓋有 71 個方格，類似的安斯樂方格測試發現病患的右眼並未變形。病患已服用抗氧化劑維生素多年，在評估的過程中，他仍然繼續服用這些維生素。

大約 2 個月後，病患開始低劑量的干擾素 -  $\alpha$  療法，在每月的前幾天給藥，此治療可增加前列腺特殊抗原的含量，其劑量較一般的高劑量干擾素 -  $\alpha$  療法為低。該療法被認為是脈絡膜的新血管化分泌性(混式)黃斑變性的可能治療法。

接下來的月份由安斯樂方格測試證明病患左眼的變形程度增加，具涵蓋所有或 87 個方格。病患覺得其視力更為減弱且其右眼亦有變形現象。此時，病患雙眼的視力並未

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
打  
線

## 五、發明說明 ( 12 )

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
綫

改變，由黃光顯影血管基底圖片證明在病患的右眼有許多的晶簇體且在病患的左眼晶簇體與色素上皮層剝離有關，此時在其左眼並未出現定義的脈絡膜的新血管化膜。

約 3 個月後，病患開始週期性的給予 N-乙醯半胱胺酸 (NAC)，口服 250 毫克，每天 2 次。

約 5 個月後檢定病患的視力顯示其右眼為 20/20-2，左眼 20/60-1，病患的左眼發展成新的黃斑出血，其表示有脈絡膜的新血管膜發育。基底研究證明在病患右眼有擴散晶簇體，而在病患左眼有晶簇體，色素上皮層剝離及次視網膜出血。亦有一些證據顯示出在左眼脈絡膜的新血管膜與色素上皮層剝離有關，病患經小心的評估後顯示不論鐳射治療或高劑量干擾素 -  $\alpha$  治療法對病患的左眼均無助益。

一個月左右後，病患左眼的次視網膜出血現象已經解決。

再經約 4 個月後，重覆黃光顯影血管基底圖片顯示與一年前的圖片比較時，病患右眼的晶簇體數目與大小均減少了。

病患左眼之視網膜照片顯示其左眼的晶簇體數目與大小均減少且出血現象也解決，病患左眼存在有部分色素改變的現象。

在 1994 年 9 月，病患最正確的視力右眼為 20/20-2，左眼為 20/60-1+1，病患指出其顏色的辨識能力明顯的改善了，特別是左眼。安斯樂方格測試顯示變形程度已經減

## 五、發明說明 ( 13 )

少，其區域為 41 個方格。病患感覺自從開始以 NAC 治療後其視力明顯改善了。

病患繼續以 NAC，抗氧化劑維生素及低劑量干擾素療法治療。

上述實例之病例結果如下所述：

1. 主觀視力改善，病患指出自從開始以 NAC 治療後其損壞的視力明顯的改善，病患在起始 NAC 療法後其顏色辨識能力亦顯著增加；
2. 客觀視力改善，病患自從開始以 NAC 治療後其斯內倫視力並未改變；
3. 視網膜照片判定有黃斑變性，在 NAC 治療之前評估病患證明右眼有許多晶簇體形成，與 NAC 治療後 3 個月相比較晶簇體明顯減少，且大約在 NAC 治療 9 個月後，晶簇體的數目減少的更少 ( 第 1 圖 )。NAC 治療的一年間同樣亦減少左眼晶簇體的數目 ( 第 2 圖 )。
4. 安斯樂方格測試，大約 9 個月的 NAC 治療後，病患的左眼經安斯樂方格測試的結果顯示其變形程度明顯較 NAC 開始治療前改善 ( 例如減少看到不正常方格的數目 ) ( 第 3 圖 )。

此處所描述的本發明可做各種的改善，而本發明的範圍將定義於下列申請專利中：

( 請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁 )

裝  
打  
印

紙

426520

修正  
年月日  
89.12.15  
備充

A9  
B8  
C8  
D8

A9  
B8

## 六、申請專利範圍

第85104017號專利再審查案申請專利範圍修正本

修正日期：89年12月

(請先閱請背面之注意事項再填寫本頁)

1. 一種用於治療一患有黃斑變性而需要治療的病人的藥學組成物，其包含一有效量的穀胱甘肽增進劑，以增加該病人該病人體內的穀胱甘肽之胞內位準，該穀胱甘肽增進劑為非毒性半胱胺酸-供應性衍生物或巯基丙基甘胺酸。
2. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中該組成物係要供週期性地給藥至該病人，以增加該病人細胞內的穀胱甘肽的位準。
3. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中該病人復為至少一種抗氧化劑或一種抗發炎劑或其等之組合所治療。
4. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中該穀胱甘肽增進劑為N-乙醯半胱胺酸。
5. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中該穀胱甘肽增進劑為L-2-氧化四氫噻唑-4-短酸鹽。
6. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中該穀胱甘肽增進劑為巯基丙基甘胺酸。
7. 如申請專利範圍第3項之藥學組成物，其中該抗氧化劑是一種選自於下列組群中之維生素：抗壞血酸(維生素C)生育酚(維生素E)、 $\beta$ -胡蘿蔔素、視黃醇(維生素A)、黃體素及玉米黃質。
8. 如申請專利範圍第3項之藥學組成物，其中該抗發炎劑是干擾素- $\alpha$ 。

訂  
線

## 六、申請專利範圍

9. 如申請專利範圍第3項之藥學組成物，其係以口服給藥或藉由一種選自下列的傳遞系統來投藥：眼藥水、脂質體及直接玻璃體注射液。

10. 如申請專利範圍第4項之藥學組成物，其中該N-乙醯半胱胺酸的劑量範圍為每天400毫克。

11. 如申請專利範圍第4項之藥學組成物，其中該N-乙醯半胱胺酸的劑量為每天兩次口服給藥250毫克至600毫克。

12. 一種用以防止在一病人體內之分泌性及非分泌性黃斑變性的起始或進展的藥學組成物，其包含有一要供週期性給藥該病人之劑量的穀胱甘肽增進劑，以增加細胞內穀胱甘肽的位準。

13. 如申請專利範圍第12項之藥學組成物，其中該病人復為至少一種抗氧化劑或一種抗發炎劑或其等之組合所治療。

14. 一種用以改善在一病人體內分泌性與非分泌性黃斑變性的病癥治療之藥學組成物，其包含有一要供週期性給藥該病人之劑量的穀胱甘肽增進劑，以增加細胞內穀胱甘肽的位準。

15. 如申請專利範圍第14項之藥學組成物，其中該病人復為至少一種抗氧化劑或一種抗發炎劑或其等之組合所治療。

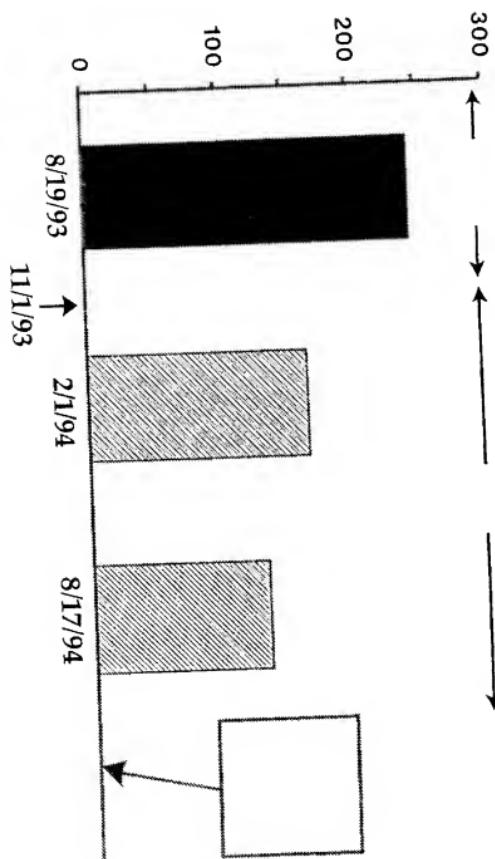
16. 如申請專利範圍第14項之藥學組成物，其中該病癥治療係選自於下列群中：機械性弱視協助法、針灸療法、鐳射光凝聚療法以及低劑量輻射(遠遠射線療法)。

(請先閱請背面之注意事項再填寫本頁)

426520

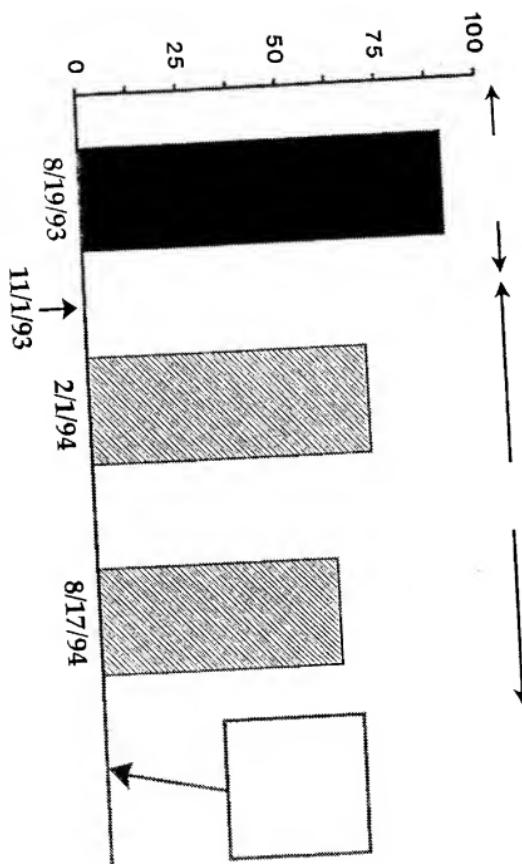
117040-47

第1圖



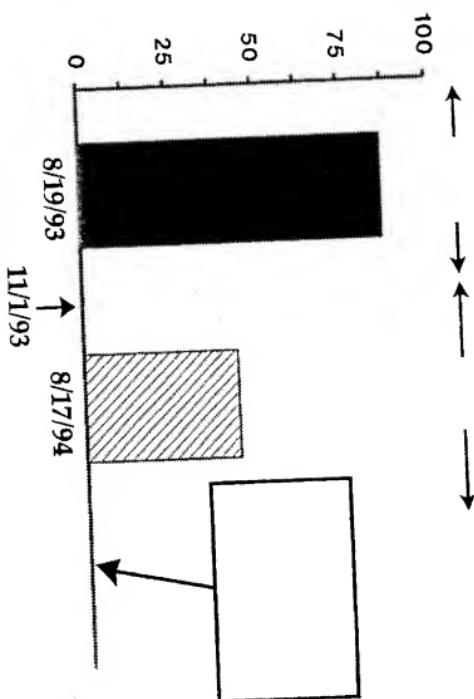
426520

第2圖



426520

第3圖



公告本

|      |           |
|------|-----------|
| 申請日期 | 85.4.6    |
| 案號   | 85104019  |
| 類別   | A61K39/62 |

A4  
C4

87+9.1

(以上各欄由本局填註)

426520

發明專利說明書

|            |               |  |
|------------|---------------|--|
| 一、發明<br>名稱 | 中文            | 治療黃斑變性以及防止或改善分泌性及非分泌性黃斑變性的藥物組成物  |
|            | 英文            | Pharmaceutical compositions for the treatment of macular degeneration for preventing or improving exudative and non-exudative macular degeneration |
| 二、發明人      | 姓名            | (1)卡倫 H.芮潘<br>(2)約翰 E.芮潘   |
|            | 國籍            | 美國   |
|            | 住、居所          | (1)(2)美國科羅拉多州英格蘭晤市櫻桃山坡農場道2275號   |
|            |               |  |
| 三、申請人      | 姓名<br>(名稱)    | (1)卡倫 H.芮潘<br>(2)約翰 E.芮潘   |
|            | 國籍            | 美國   |
|            | 住、居所<br>(事務所) | (1)(2)美國科羅拉多州英格蘭晤市櫻桃山坡農場道2275號   |
| 代表人<br>姓名  |               |  |

426520

修正  
年月日  
89.12.15  
補充

A8  
B8  
C8  
D8

A8

## 六、申請專利範圍

### 第85104017號專利再審查案申請專利範圍修正本

修正日期：89年12月

1. 一種用於治療一患有黃斑變性而需要治療的病患的藥學組成物，其包含一有效量的穀胱甘肽增進劑，以增加該病人該病人體內的穀胱甘肽之胞內位準，該穀胱甘肽增進劑為非毒性半胱胺酸-供應性衍生物或巯基丙基甘胺酸。
2. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中該組成物係要供週期性地給藥至該病人，以增加該病人細胞內的穀胱甘肽的位準。
3. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中該病人復為至少一種抗氧化劑或一種抗發炎劑或其等之組合所治療。
4. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中該穀胱甘肽增進劑為N-乙醯半胱胺酸。
5. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中該穀胱甘肽增進劑為L-2-氧化四氫噻唑-4-羧酸鹽。
6. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中該穀胱甘肽增進劑為巯基丙基甘胺酸。
7. 如申請專利範圍第3項之藥學組成物，其中該抗氧化劑是一種選自於下列組群中之維生素：抗壞血酸(維生素C)生育酚(維生素E)、 $\beta$ -胡蘿蔔素、視黃醇(維生素A)、黃體素及玉米黃質。
8. 如申請專利範圍第3項之藥學組成物，其中該抗發炎劑是干擾素- $\alpha$ 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂  
線